

РЕАКТИВАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ГОРБАЧЁВ В.В., СЕМЕНОВ В.М., ЗЕНЬКОВА С.К., ШПИГУН Н.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №3. – С. 25-37.

REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS BEING IN CRITICAL STATE

DMITRACHENKO T.I., HARBACHOU V.U., SEMENOV V.M., ZIANKOVA S.K., SHPIGUN N.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(3):25-37.

Резюме.

Цитомегаловирус характеризуется повсеместным распространением, им инфицированы до 90% взрослых. После первичной встречи с вирусом устанавливается его пожизненная латенция в организме хозяина в сочетании с риском перемежающейся реактивации. Реактивация цитомегаловируса классически ассоциируется с иммуносупрессией, однако, по данным исследований последних лет, цитомегаловирусная инфекция все чаще выявляется у иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критических состояниях. В то же время роль реактивации цитомегаловирусной инфекции и ее вклад в исход заболевания у этой категории пациентов, а также диагностические критерии до сих пор точно не определены. В статье представлен обзор литературных данных, касающихся строения цитомегаловируса, его взаимодействия с иммунной системой, реактивации цитомегаловируса у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии.

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, иммунокомпетентность, критическое состояние, инфекция.

Abstract.

Cytomegalovirus is characterized by the all-around spread, the infection rate of the adult population reaches up to 90%. After the primary infection with this virus its lifelong latency in the host is established combined with the risk of intermittent reactivation. Cytomegalovirus reactivation is classically associated with immunosuppression, however, according to the data of recent studies, cytomegalovirus infection is more and more often detected in immunocompetent patients whose state is critical. At the same time the role of cytomegalovirus infection reactivation and its contribution to the outcome of the disease in this category of patients as well as the diagnostic criteria have not been precisely determined yet. The article presents the review of literature data on the cytomegalovirus structure, its interaction with the immune system, the reactivation of cytomegalovirus in immunocompetent patients whose state is critical.

Key words: cytomegalovirus, reactivation, immunocompetence, critical state, infection.

Цитомегаловирус (ЦМВ), являясь представителем семейства герпесвирусов, играет существенную роль в патологии человека. После первичной встречи с ЦМВ, как и с другими герпесвирусами, формируется пожизненная латенция, при которой вирус реплицируется посредством реализации многочисленных стра-

тегий ускользания от иммунного ответа даже при нормальном функционировании иммунной системы [1]. Это способствует повсеместному чрезвычайно широкому распространению цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Частота инфицированности взрослой популяции колеблется в зависимости от возраста, места проживания и

социально-экономического статуса. Доля серопозитивных лиц выше в развивающихся странах и неблагополучных группах населения, что отличается в различных исследованиях и, в среднем, достигает 60-70% в возрасте 40-49 лет, увеличиваясь до 90% и более к 80 годам [2].

К группам повышенного риска первичного инфицирования, а также реактивации, относятся пациенты с физиологической или патологической иммуносупрессией: беременные, новорожденные, реципиенты донорской крови, органов и тканей, ВИЧ-инфицированные. Все большее количество исследователей приходят к выводу, что пациенты, которые находятся в критическом состоянии и у которых развитие иммунодефицита закономерно, также могут быть подвержены риску реактивации ЦМВИ. Примером может служить сепсис, развившийся в результате бактериальных или грибковых инфекций, что способствует освобождению иммуномодулирующих цитокинов и может приводить к реактивации латентно существующего ЦМВ [3, 4]. Однако роль реактивации ЦМВ и ее вклад в исход заболевания у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии до сих пор точно не определены. Сегодня сложно оценить ущерб, в том числе экономический, возникающий в результате реактивации ЦМВ. Это связано как с нозологическим разнообразием, приводящим к возникновению критического состояния, так и с различиями во мнениях относительно самого понятия «критическое состояние», а также в методах детекции реактивации, сложностях дифференциации реактивации ЦМВ от первичной инфекции, что существенно усложняет обобщение полученных результатов.

Основная цель данного исследования – обзор наиболее интересных литературных данных, касающихся реактивации ЦМВ у иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Таксономическая характеристика и структура цитомегаловируса

В настоящее время известно более 80 представителей семейства *Herpesviridae*, которые могут поражать млекопитающих, а также птиц и рептилий. Только восемь из них способны вызывать заболевание у человека. Однако известно также, что тяжелые заболевания, иногда заканчивающиеся летально, способен вызывать и де-

вятый представитель семейства герпесвирусов – герпесвирус приматов (*Macacine herpesvirus 1*), относящийся к роду *Simplexvirus*.

Согласно классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), семейство *Herpesviridae* разделено на три подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammapherpesvirinae*.

К альфагерпесвирусам относятся три вида, вызывающие заболевание человека: вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (*Human alphaherpesvirus 1* – HHV1, *Human alphaherpesvirus 2* – HHV2) и *Varicella Zoster* вирус (*Human alphaherpesvirus 3* – HHV3). Альфагерпесвирусы характеризуются тропностью к тканям эктодермального происхождения и поражают клетки кожи, слизистых, нервной системы. К подсемейству гаммагерпесвирусов относятся вирус Эпштейна-Барр (*Human gammaherpesvirus 4* – HHV4) и вирус герпеса 8 типа (*Human gammaherpesvirus 8* – HHV8). Для гаммагерпесвирусов характерен тропизм к лимфоидным клеткам.

Род *Cytomegalovirus* является представителем бетагерпесвирусов и включает 8 видов, только один из которых (*Human betaherpesvirus 5* – HHV5) способен вызывать заболевание человека. В настоящее время известны три штамма цитомегаловируса, которые могут быть выделены у одного и того же человека: Davis, AD 169, Kert. Помимо цитомегаловирусов, к бетагерпесвирусам относятся еще три рода: *Muromegalovirus*, *Proboscivirus*, *Roseolovirus*. Последний из них играет существенную роль в патологии человека, т.к. к нему относятся два вида герпесвирусов, описанных относительно недавно: *Human betaherpesvirus 7* (HHV7) и *Human betaherpesvirus 6* (HHV6), разделяющийся на тип А и В (HHV-6А и HHV-6В). [5].

Характерной особенностью представителей бетагерпесвирусов является строго выраженная патогенность для одного вида хозяев, длительный репродуктивный цикл, медленный рост в культуре клеток со значительным увеличением их ядра и цитоплазмы и образованием гигантских клеток (цитомегалов), способность к латенции в секреторных железах, лимфоретикулярных клетках, почках и других тканях [6].

Цитомегаловирус является наиболее крупным из представителей герпесвирусов, диаметр его вириона достигает 150-200 нм. Как и другие герпесвирусы, ЦМВ имеет икосаэдрический тип симметрии. Геном вируса включает двухцепочечную ДНК, упакованную в белковую оболочку

- нуклеокапсид. Двухцепочечная линейная ДНК содержит 165 генов, кодирующих вирусные белки, которые, в свою очередь, мимикрируют и взаимодействуют с клеточными белками человека, определяя вирулентность и латентность вируса. Внешняя оболочка вируса (суперкапсид) является производной оболочки ядра клетки хозяина и состоит из двойного слоя липидов, пронизанного гликопротеиновыми шипами. Гликопротеины оболочки являются типоспецифическими антигенами, обеспечивающими прикрепление к рецепторам и дальнейшее проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза и слияния мембран. В состав фосфолипидной оболочки входят шесть вирусных гликопротеинов, включающих gB (UL55), gN (UL73), gO (UL74), gH (UL75), gM (UL100), gL (UL115). Между нуклеокапсидом и внешней оболочкой вируса располагается слой под названием тегумент, который содержит ряд белков, необходимых для синтеза новых вирусных частиц [7, 8].

Взаимодействие вируса и иммунной системы

После проникновения ЦМВ через слизистые оболочки либо при непосредственном попадании вируса в кровь при трансплантации органов и тканей или гемотрансфузии, первичная репродукция вируса происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы и эндотелия. В первые 24 часа после инфицирования синтезируются белки, обеспечивающие начало вирусной репликации. Литический каскад экспрессии гена инициируется синтезом основных сверх ранних белков (IE72 и IE86). Экспрессия гена IE действует как главный регулятор для инициирования литического цикла, координирующего дальнейшую экспрессию генома и, соответственно, играет решающую роль в развитии ЦМВИ. Синтез вирусной ДНК начинается через 2-4 часа от момента попадания вируса и продолжается в течение 24-72 часов. В более поздний период, через 24-48 часов после инфицирования, происходит разрушение клетки хозяина [9].

Вирусемия при ЦМВИ кратковременна и завершается внедрением вируса в лейкоциты, мононуклеарные фагоциты и другие клетки с последующим сохранением вируса в течение жизни в лимфоидных органах. После первичной встречи с ЦМВ, как и с другими представителями семейства герпесвирусов, в 90% случаев формируется бессимптомное состояние латенции, характери-

зующееся постоянным сохранением вируса в инфицированном организме человека, сопровождающееся избирательной экспрессией вирусных генов при отсутствии продукции новых вирионов. ЦМВ может также непрерывно или циклично размножаться, пополняя пул инфекционных частиц, устанавливая и поддерживая непрерывную персистенцию внутри инфицированных клеток [10]. Преимущественно бессимптомное течение заболевания при первичном инфицировании ЦМВ является следствием эволюционно сформированного взаимодействия вируса с иммунной системой хозяина, что обеспечивает симбиоз вируса и макроорганизма, способствует постоянному нахождению вируса в организме хозяина.

При первой встрече с макроорганизмом репликация ЦМВ индуцирует врожденный и адаптивный иммунный ответ. При этом в большинстве случаев клинические проявления инфекции отсутствуют. Первичная ЦМВИ вызывает активацию естественных киллеров, CD4+, CD8+ Т-клеток и последующий гуморальный иммунный ответ с продукцией антител, специфичных для ряда вирусных белков. Большое значение в формировании гуморального иммунитета имеют цитомегаловирусные гликопротеиды В и Н, на которые макроорганизм продуцирует вируснейтрализующие антитела. Гликопротеиды экспрессируются в инфицированных вирусом клетках иммунной системы, изменяя их фенотипические свойства, что приводит к развитию направленных против собственного организма иммунопатологических реакций, обеспечивая реализацию механизмов вирусиндуцированной иммуносупрессии. Однако гуморальные факторы имеют меньшее значение в патогенезе герпетической инфекции. При внутриклеточном нахождении вируса антитела способны выполнять вируснейтрализующую роль только при гибели клетки хозяина. В большинстве случаев герпесвирусы распространяются между клетками по цитоплазматическим мостикам, ускользая от воздействия специфических антител [11].

Продукция вируснейтрализующих антител направлена на ограничение репликации вируса и подавление первичной инфекции. При иммуносупрессии, а также во время беременности первичная ЦМВИ может сопровождаться чрезмерно активной репликацией вируса с поражением многих типов клеток. Это приводит к серьезным последствиям и, в конечном итоге, может не только сопровождаться тяжелыми клиническими проявлениями, но и привести к смерти [12].

Несмотря на эффективность иммунного ответа при первичной инфекции элиминации вируса не происходит, он пожизненно латентно сохраняется в организме хозяина. Двойственность влияния ЦМВ на иммунную систему хозяина трудно объяснима и представляет собой нечто похожее на «гордиев узел». ЦМВ стимулирует иммунные реакции, которые защищают от серьезных повреждений органов и тканей, но в то же время неспособны привести к элиминации вируса. Сегодня установлено, что в острой стадии специфические гены, кодируемые вирусом, модулируют врожденный иммунитет, снижая продукцию интерферона (IFN) и функцию распознавания NK-клеток. Вирус также кодирует иммуносупрессивный белок, гомологичный IL-10, что приводит к ингибированию продукции цитокинов Th1 (IFN- γ и IL-2), а также подавляет образование воспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами. Ряд кодируемых ЦМВ многочисленных генов, которые экспрессируются во время литической инфекции, ингибируют представление антигенов МНС класса I и II (US2 US11), а также препятствуют их распознаванию CD4+ и CD8+ T-клетками (UL16, 18, 40, 141, 142, US18, US20). Первостепенную роль при этом играет синтез главного белка тегумента – фосфопротеина pp65, который препятствует подавлению экспрессии на лейкоцитах HLA-1 поверхностных маркеров, использующихся в качестве мишени для обнаружения специфических антигенов в иммунных анализах [11, 13, 14].

Репликация и диссеминация вируса сопровождаются заражением миелоидных клеток-предшественниц CD34+, что способствует установлению скрытой инфекции. В латентно инфицированных CD34+ клетках и CD14+ моноцитах наблюдается целенаправленное подавление экспрессии литического вирусного гена и, как правило, основных белков IE. В результате латентно инфицированные клетки игнорируются иммунным ответом хозяина. Неструктурные белки, кодируемые IE генами, необходимы для последующей экспрессии вирусных генов, они также регулируют экспрессию клеточных генов, влияющих на физиологию клетки-хозяина. Иммуномодулирующие белки ЦМВ оказывают свое влияние как при немедленно опосредованном вирусом иммунном ответе на поверхности слизистых оболочек, так и при противодействии иммунной защите при латенции вируса в инфицированных CD34+ клетках, а также подавляют

эффекторные реакции клеток памяти при реинфекции иммунного хозяина.

Клетки миелоидной линии являются одними из участников передачи ЦМВ *in vivo*. В период латенции вирус не находится в состоянии покоя, в это время все же происходит экспрессия ряда вирусных транскриптов, кодирующих вирусные белки. В результате вирус оказывает серьезное воздействие и управляет многочисленными функциями клетки, направленными на обеспечение сохранности клетки и вирусного генома. Установление пожизненной латенции могло бы быть оптимальным для вируса, т.к. позволяет избежать гибели клетки хозяина. Однако состояние покоя является биологическим тупиком, что заставляет ЦМВ восстанавливать литическую инфекцию, давая возможность заражения новых хозяев. Дифференцировка CD34+ клеток в макрофаги или дендритные клетки приводит к экспрессии вирусных генов, репликации вирусной ДНК и продукции вируса *de novo*. В настоящее время установлено, что маркером реактивации ЦМВ является индукция экспрессии гена IE, однако возобновление экспрессии гена IE является лишь первым шагом в каскаде событий, которые необходимы для продуктивной реактивации репликации вируса [12]. Получены также данные, указывающие на то, что во время латентной инфекции продуцируется ряд вирусных микроРНК, некоторые из которых могут участвовать в манипулировании миелоидной дифференцировкой, хотя окончательно их функции не установлены [13].

К факторам, способствующим реактивации вируса, относится, в первую очередь, состояние иммуносупрессии, наблюдаемое при беременности, назначении цитостатиков, ВИЧ-инфекции, трансплантации органов и тканей [10]. Наиболее интересен сценарий развития ЦМВИ у реципиентов органов и тканей. После трансплантации солидных органов передача латентного ЦМВ от серопозитивного донора (D+) к серонегативному реципиенту (R-) часто приводит к клинически выраженной ЦМВИ, чему способствует иммуносупрессивная терапия. Однако серопозитивные пациенты (R+), получающие орган как от серопозитивного (D+), так и от серонегативного (D-) донора не лишены риска литической ЦМВИ, вызванной реактивацией вируса. При трансплантации костного мозга и периферических кроветворных стволовых клеток серостатус донора трансплантата определяет не только риск передачи латентного вируса реципиенту,

но и передачу антиген-специфических Т-клеток. При этом наибольший риск ЦМВИ имеет место в сценарии D-/R+, поскольку трансплантат, полученный от серонегативного донора, не содержит антиген-специфических Т-клеток. В этой ситуации реактивация латентного вируса реципиента не контролируется из-за иммунной абляции реципиента, чему также способствует и иммуносупрессивная терапия, направленная на подавление реакции трансплантата против хозяина [13].

ЦМВ в патологии человека

Хорошо известно о широком распространении ЦМВИ в человеческой популяции. Специфические антитела к ЦМВ имеют 32% взрослых в Германии, 39-45% жителей Франции и Нидерландов, 50% – США. В странах Азии и Африки доля серопозитивных лиц превышает 95% [15]. В Республике Беларусь при обследовании беременных антитела к ЦМВ нами были обнаружены у 77-82% женщин [16].

Первая встреча с вирусом происходит чаще всего в детстве и молодом возрасте. Первичная ЦМВИ представляет собой проникновение вируса в организм серонегативного хозяина или в случае, когда серопозитивный хозяин приобретает новый штамм ЦМВ. Первичная ЦМВИ в 90% протекает бессимптомно. Значительно реже она сопровождается транзиторным мононуклеозоподобным синдромом с лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, атипичным лимфоцитозом, повышением АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы. Крайне редким проявлением инфекции у лиц с нормальным иммунитетом может быть тонзиллит с региональным лимфаденитом, интерстициальная пневмония, миокардит, артрит, энцефалит, синдром Гийена-Барре [17].

После первой встречи с вирусом устанавливается его пожизненная латенция в сочетании с риском перемежающейся реактивации. Реактивация ассоциируется с иммуносупрессией, конкретная причина которой определяет клинические особенности ЦМВИ. Существенная иммуносупрессия, которая приводит к реактивации ЦМВ, может возникать у реципиента трансплантата, получающего иммуносупрессивную терапию или в клинических условиях, связанных с иммуносупрессией при онкологических заболеваниях или ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что реактивация ЦМВ чаще всего возникает у лиц с ослабленным иммунитетом, она может также на-

блюдаться у иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критическом состоянии [18, 19].

Широкий тканевой тропизм, являющийся характерной особенностью цитомегаловируса, обуславливает многообразие клинических проявлений инфекции. Вирус способен проникать в макрофаги, Т-лимфоциты, моноциты, дендритные клетки, стромальные клетки костного мозга, эндотелий сосудов, предшественники CD33+ клеток, эпителий слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочевой системы, клетки слюнных желез, гепатоциты и др. [20].

Хорошо известны клинические проявления ЦМВИ у иммунокомпрометированных пациентов. Реактивация ЦМВИ развивается у 20-50% ВИЧ-инфицированных и наблюдается при снижении числа CD4+ лимфоцитов менее 50-100 кл/мкл. В стадии СПИД ЦМВИ проявляется лихорадкой, слабостью, поражением печени, селезенки, центральной нервной системы. Часто развиваются пневмонии, эзофагит, колит, ретинит [17].

Рецидивирующее течение ЦМВИ у реципиентов внутренних органов и тканей может быть связано с реактивацией ЦМВ, если обнаружен тот же штамм, что и при первичной инфекции. Это является наиболее типичным механизмом приобретения болезни у иммунокомпрометированных пациентов. Кроме того серопозитивные реципиенты могут быть инфицированы новым штаммом ЦМВ, полученным с донорским органом. Несмотря на то, что первичная ЦМВИ более опасна у реципиентов внутренних органов, реактивация вируса встречается чаще. Сероположительность донора или реципиента признана наиболее вероятным механизмом развития ЦМВИ после трансплантации органов, поэтому ее наличие является рекомендуемой стратегией для начала профилактического лечения ЦМВ в большинстве руководств [21]. Клинические проявления ЦМВИ у таких пациентов сходны с таковыми у ВИЧ-инфицированных. При трансплантации солидных органов реактивация или первичная ЦМВИ сопровождается лейкопенией, лихорадкой, гепатитом, реже – ретинитом, поражением легких и ЖКТ. У реципиентов стволовых клеток, напротив, чаще патологический процесс локализуется в легких и ЖКТ. У реципиентов помимо развития лихорадочного синдрома и поражения органов-мишеней в результате вирусной репликации иммуномодулирующие свойства ЦМВ могут также способствовать развитию условно-патогенных инфекций, отторжению аллотрансплантата, а также более высокому уровню

смертности. ЦМВИ в отсутствии специфической профилактики развивается у 25% реципиентов почки, как правило, с 1-го по 4-й месяц посттрансплантационного периода. При стандартно проводимой противовирусной терапии (в течение 3 месяцев) реактивация ЦМВИ может происходить в более поздний период. При несвоевременной диагностике и неадекватном лечении ЦМВИ представляет реальную угрозу жизни реципиентов [21].

ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии

В зарубежной литературе широко используется понятие критического состояния как особой группы пациентов. В настоящее время не существует четкого определения этого термина, однако в большинстве случаев критическое состояние пациента рассматривается как состояние, при котором основное заболевание требует интенсивной терапии в течение определенного периода времени. Появляется все больше сведений о том, что в критическом состоянии у иммунокомпетентных пациентов ЦМВ может играть определенную роль в развитии патологического процесса. Однако, несмотря на то, что прошло около 20 лет с тех пор, как появились первые сообщения о гистологически доказанной пневмонии, вызванной ЦМВ, нет определенного ответа на вопрос: ЦМВ является потенциальным возбудителем для пациента, госпитализированного в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или только маркером тяжести состояния? В связи с этим остается открытым вопрос о необходимости и целесообразности назначения таким пациентам противовирусных препаратов [22].

Учитывая широкое распространение ЦМВ и высокую частоту серопозитивности в разных регионах, ЦМВИ у взрослых пациентов, наиболее вероятно, обусловлена не первичным инфицированием, а реактивацией латентно существующего вируса [18]. Это подтверждается и тем, что у ЦМВ-серонегативных пациентов редко выявляются признаки ЦМВИ. Однако переливание крови, особенно в первые 24 часа нахождения в ОИТ, является важным фактором риска первичного инфицирования и развития заболевания у серопозитивных пациентов [19]. Отмечена также связь со сроками и количеством переливаемой крови, хотя механизмы этого процесса остаются до конца неясными. Следует также учитывать и возможность

первичной ЦМВИ у серопозитивных пациентов при заражении новым штамом ЦМВ.

Факторы, оказывающие иммуносупрессивное влияние, у пациентов в критическом состоянии приводят к реактивации ЦМВ, сопровождающейся репликацией вируса, что способствует переходу от латенции к манифестации заболевания и появлению вируса в крови и других средах и тканях организма. В некоторых исследованиях показано, что ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии обусловлена резким снижением продукции IFN Т-клетками в течение первых двух дней с момента поступления в ОИТ [23]. У пациентов с сепсисом имеет место паралич иммунной системы, что проявляется снижением функции Th1-клеток, увеличением продукции IL-10, и выраженной лимфопенией, влияющей на NK-клетки как количественно, так, что более важно, качественно, в результате уменьшается продукция ими интерферона, который играет важнейшую роль в противцитомегаловирусном ответе [24, 25]. Реактивация ЦМВ также связана с возникающей в критических состояниях гиперпродукцией цитокинов, в частности с ФНО-альфа, который активирует Nf-kB, усиливающий репликацию ДНК ЦМВ внутри лейкоцитов, при одновременном повышении продукции цитокинов и других белков [26].

В критических состояниях пациентов начинают экспрессироваться гены ЦМВ, что приводит к репликации вируса [27, 28]. ЦМВ оказывает прямое цитотоксическое действие на клетки легких, почек, печени, костного мозга и кишечника, а также иммуносупрессивное влияние. Учитывая сходство некоторых белков ЦМВ с воспалительными цитокинами, такими как рецепторы к ФНО-альфа и IL-8, повреждение тканей при активном иммунном ответе увеличивается [29].

Исследования на моделях животных показали, что исход заболевания после реактивации ЦМВ может определяться вирусной нагрузкой, которая коррелирует с количеством ЦМВ-специфических Т-клеток памяти, CD8+ цитотоксических клеток, что может быть перспективным маркером, предсказывающим исход ЦМВИ при реактивации вируса [30].

Модулирующее действие вируса на продукцию цитокинов в свою очередь может усилить восприимчивость к вторичным бактериальным и грибковым инфекциям, что усугубляется прямым подавляющим действием ЦМВ на костный мозг.

В настоящее время указывается целый перечень факторов, которые могут способствовать

реактивации ЦМВИ у пациентов в критическом состоянии. К ним относятся ИВЛ, сепсис, использование кортикостероидов, катехоламиновый всплеск у пациентов с инфарктом миокарда, ожоги, травмы, хирургические вмешательства, гемотрансфузии [18, 31].

В более ранних работах обнаружение ЦМВ рассматривается только как возможный маркер тяжести, например, в состоянии паралича иммунной системы у пациентов с септическим шоком. Тяжелая бактериальная инфекция, сопровождающаяся выбросом ФНО, введением экзогенных катехоламинов, проведением гемотрансфузий, повышает риск реактивации латентной ЦМВ-инфекции в 2-5 раз [32]. Однако, учитывая корреляцию реактивации ЦМВ с более высокой смертностью у пациентов ОИТ, участие вируса в патологическом процессе исключить нельзя. Последние данные, основанные на результатах проведенного метанализа, показывают, что реактивация ЦМВ увеличивает риск летального исхода у пациентов ОИТ в 2,5 раза, продолжительность ИВЛ в среднем на 6 дней, длительность госпитализации в ОИТ более чем на 8 дней, а также способствует возникновению внутрибольничных инфекций [29].

Маркеры активной ЦМВИ были обнаружены у 14% пациентов ОИТ хирургического профиля, у 55% пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами. Несмотря на то, что реактивация ЦМВИ обнаруживалась значительно чаще у сероположительных ожоговых пациентов (71%), при отсутствии антител в сыворотке крови ДНК вируса также определялась в 12,5% случаев [19, 30].

Вопрос, приводит ли использование кортикостероидов к реактивации ЦМВ или просто способствует репликации активированного вируса остается открытым, однако вирусная ДНК обнаруживается у таких пациентов в 1,5 раза чаще. В то же время не обнаружено корреляции между тяжестью состояния в соответствии со шкалой SOFA и APACHE II и повышенным риском развития ЦМВИ [31]. Злокачественные новообразования, также не являлись фактором риска реактивации ЦМВ [33].

Недавние исследования показали, что манифестация ЦМВИ, как правило, имеет место в течение первых 2 недель нахождения в ОИТ. При определении антигенов или ДНК ЦМВ в клинических образцах положительный результат был получен у 0-36% пациентов. При этом процент положительных результатов был значительно

выше в тех исследованиях, которые проводили скрининг пациентов еженедельно, в отличие от тех, где исследование проводилось только один раз в течение первых 4-х дней нахождения в ОИТ (6-33% против 0,8-1,2%) [18].

Клиническая диагностика манифестации ЦМВИ у пациентов, имеющих тяжелую фоновую патологию крайне сложна. Тропность вируса ко многим тканям и вовлечение в патологический процесс целого ряда органов и систем определяет клиническую симптоматику, совпадающую с клиническими проявлениями критических состояний. Наиболее часто при реактивации ЦМВ отмечается поражение желудочно-кишечного тракта (гепатит, гастроэнтерит, дуоденит, энтерит, колит, проктит), центральной нервной системы (энцефалит, миелит, энцефаломиелит, менингит и менингоэнцефалорадикулопатия) и крови (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ДВС, и панцитопения) [34]. Другие органы редко вовлекаются в патологический процесс.

В то же время данные о частоте поражения легких, обусловленных ЦМВ, у иммунокомпетентных больных в критическом состоянии немногочисленны и часто противоречивы. Это объясняется сложностью клинической диагностики, особенно в случаях интубации трахеи, вызванной другими причинами. Тем не менее, в некоторых исследованиях показано, что этиологическая роль ЦМВ в развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии и ОРДС у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии может достигать 50% [35]. Как было установлено, реактивация ЦМВИ может привести к высвобождению легочного IL-11, секреции цитокинов с фиброгенетическими свойствами, что способствует развитию ОРДС. Это позволяет объяснить более длительную продолжительность ИВЛ, а также более высокую заболеваемость нозокомиальной пневмонией у пациентов ОИТ [33]. Недавно проведенные исследования позволили установить реактивацию ЦМВИ у 27% иммунокомпетентных пациентов с ОРДС, что сопровождалось значительным увеличением смертности в ОИТ [36].

Подтверждение этиологической роли ЦМВ является сложной задачей, так как диагноз зависит от целого ряда факторов: качества образца, навыков патологоанатома и вариабельности значений используемых диагностических тестов. В некоторых исследованиях было показано значимое увеличение летальности среди ЦМВ-сероположительных пациентов, находящихся на

ИВЛ. При этом в смывах, полученных при проведении бронхоальвеолярного лаважа, ДНК ЦМВ была обнаружена в 73% по сравнению с выявлением ЦМВ-антигенемии, где результат составил только 46% [37]. При обследовании пациентов с тяжелым сепсисом и ОИТ-опосредованной пневмонией ДНК ЦМВ определялась в аспиратах трахеи в 70% случаев, тогда как в крови вирусная ДНК была обнаружена только в 62% образцов [38]. Реактивация ЦМВ у пациентов в критическом состоянии может способствовать развитию печеночной, почечной, дыхательной недостаточности, что сопровождается более длительным пребыванием в ОИТ, увеличением числа случаев бактериальных и грибковых инфекций, а также ростом летальности [19]. Установлена определенная связь между высоким уровнем вирусемии (> 1000 копий/мл) и увеличенными показателями смертности и заболеваемости, а также более длительными сроками госпитализации. Однако эти данные не подтверждаются в других исследованиях [19, 26, 33].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии

Как показал анализ литературных источников, маркеры ЦМВИ обнаруживаются у пациентов в критическом состоянии разбегом от 0 до 98%. Это несоответствие связано с вариативностью используемых диагностических методов, различием биологических сред (сыворотка, моча, слюна, мокрота), подвергавшихся анализу, и рядом других факторов.

В настоящее время не существует стандартов для диагностики реактивации ЦМВ у иммунокомпетентных пациентов. Так, анализ исследований, посвященных проблеме реактивации ЦМВ у пациентов в критических состояниях, показал отсутствие единой диагностической методологии для выявления реактивации вируса. Диагностика ЦМВИ основывалась как на определении специфических антител в иммуноферментном анализе (ИФА) и антигенов ЦМВ методом иммунофлюоресценции, так и на обнаружении ДНК ЦМВ в полимеразной цепной реакции (ПЦР) или выделении и последующей идентификации вируса на культурах клеток.

Значительная разбежка в результатах определения реактивации ЦМВ инфекции может быть объяснена многими факторами:

1. Разные критерии ЦМВ-болезни. В более

ранних исследованиях, критерием доказательства ЦМВ-болезни считалась серопозитивность, в то время как в исследованиях последних лет в качестве диагностического критерия используются результаты ПЦР и/или выявление антигенов.

2. Разные критерии включения. Некоторые исследователи включали только серопозитивных пациентов и, следовательно, ограничивались оценкой лишь уровня реактивации латентно существующего ЦМВ, при этом исключалась ЦМВИ, развивающаяся у серонегативных пациентов при первичном инфицировании.

3. Различия в изучаемых популяциях. Одни исследования включали всех пациентов, госпитализированных в ОИТ, в других подвергались изучению только группы пациентов с определенной патологией (сепсис, хирургические заболевания, ожоги или пациенты с кардиохирургической патологией), что определяло различия в рисках развития ЦМВИ.

Наиболее информативными для диагностики реактивации ЦМВИ являются методы обнаружения самого вируса, его белков или генетического материала: выявление антигенов вируса, определение нуклеиновых кислот и культуральный метод. Культуральные методы традиционно считаются «золотым стандартом» вирусологии, т.к. позволяют выделить вирус из клинического материала посредством культивирования в клеточной культуре диплоидных фибробластов человека. Отличительной особенностью данного метода является высокая степень и достоверность полученных результатов. Достоинством метода является также возможность выделения вируса из различных биологических жидкостей. Однако метод трудоемок, требует длительного периода времени (от нескольких дней до нескольких недель), может быть недостаточно специфичен при сопутствующих инфекциях. В настоящее время за рубежом широко распространен модифицированный культуральный метод «shell vial» с использованием специфических моноклональных антител к сверханнам и ранним вирусным белкам и совместным центрифугированием исследуемого материала и монослоя фибробластов. Это позволяет значительно сократить временные затраты и повысить его эффективность [39].

Методы обнаружения ЦМВ антигенов в последнее время получили широкое распространение, так как позволяют выявить вирусные белки непосредственно в лейкоцитах периферической крови пациентов. Для обнаружения белков ЦМВ

используются иммунофлуоресцентные антитела. Стандартно определяют белок pp65 (UL83). Достоинством метода является его высокая чувствительность, специфичность ($\geq 90\%$) и скорость получения результатов (6 часов), а также возможность использования при отсутствии специализированной лаборатории. Считается, что выявление антиген-содержащих лейкоцитов дает возможность диагностировать активную форму ЦМВИ. Количественный вариант метода позволяет оценить динамику инфекционного процесса и в практике используется в качестве метода альтернативного ПЦР. Ограничением использования метода является лейкопения, кроме того он более трудоемкий, чем ПЦР.

Для определения вирусной ДНК в клинической практике чаще всего используется метод ПЦР, который успешно применяется для детекции ЦМВ в различных биологических жидкостях, в том числе и в биопсийном материале. Главным достоинством метода является его высокая чувствительность, специфичность и быстрота получения результатов. Однако высокая чувствительность ПЦР, позволяющая определять минимальное количество вируса, является не только достоинством, но и недостатком метода, так как дает возможность обнаружить ДНК не только в литической стадии ЦМВИ, но и во время латенции вируса. Для дифференциации латенции и реактивации ЦМВИ целесообразно использовать количественные методы ПЦР. Обнаружение высокой вирусной на-

грузки (1:1000 на 105 лейкоцитов периферической крови) является достоверным критерием активной ЦМВИ. Серьезной проблемой ПЦР-диагностики является несопоставимость результатов, выполненных в разных лабораториях [40]. Вероятно, это объясняется различной чувствительностью используемых тест-систем, подбором праймеров, дизайном исследования.

Как отмечено выше, каждый из существующих методов диагностики ЦМВИ имеет как свои преимущества, так ограничения и недостатки (табл. 1) [7].

Диагностика реактивации ЦМВИ зависит также от биологических сред, используемых для лабораторного анализа. Так, выявление ЦМВ при исследовании бронхоальвеолярного лаважа, крови и мочи у пациентов с гистологически доказанной вентилятор-ассоциированной ЦМВ-пневмонией показало, что их чувствительность/специфичность отличались и составили 53%/92%, 20%/83%, и 13%/62% соответственно [36].

Отсутствие стандартизации в диагностике реактивации ЦМВИ значительно затрудняет сравнение опубликованных результатов, т.к. они не только характеризуются вариабельностью используемых диагностических методов, но и отличаются по выбору материала, подвергающегося анализу, срокам пребывания пациентов в ОИТ при проведении исследований, частоте и времени их проведения.

Выбор единого алгоритма диагностики ре-

Таблица 1 – Характеристика методов диагностики цитомегаловирусной инфекции

Диагностический метод	Преимущества	Недостатки
Обнаружение антител к ЦМВ	Может быть использован только в скрининге латентной ЦМВИ.	Низкая чувствительность и специфичность во время активной инфекции.
Обнаружение ДНК ЦМВ (ПЦР)	Высокая чувствительность и специфичность. Считается золотым стандартом, быстрый и простой в использовании, дает информацию о вирусной нагрузке, может использоваться для исследования широкого спектра образцов.	Количественные пробы более предпочтительны, поскольку позволяют определить вирусную нагрузку, что имеет большее прогностическое значение.
Обнаружение ЦМВ антигенов	Быстрый и простой в использовании, сопоставим по чувствительности и специфичности с ПЦР.	Уступает ПЦР в случае лейкопении.
Культуральный метод	Высокая специфичность, может быть использован для исследования широкого спектра образцов.	Трудоемкий процесс, низкая специфичность.
Гистологический метод	Высокая специфичность, позволяет подтвердить ЦМВ-болезнь.	Инвазивен, низкая специфичность, подвержен ошибкам образцов, зависит от квалификации гистолога.

активации ЦМВИ у различных групп пациентов в критическом состоянии остается нерешенным вопросом.

Заключение

Накапливающиеся данные указывают на то, что реактивация ЦМВИ является клинически значимым явлением у пациентов в критическом состоянии. Учитывая большое число госпитализаций в ОИТ, можно сказать, что экономические затраты при лечении таких пациентов могут быть значительно выше, чем при других состояниях с традиционно признанным риском ЦМВИ (ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов и тканей). Исследования, направленные на определение вклада ЦМВ в исход заболевания у этой группы пациентов имеют прогностически перспективные последствия. Предстоит четко определить группы иммунокомпетентных пациентов, которые подвергаются риску развития заболевания, а также диагностические стандарты реактивации ЦМВИ. В ближайшей перспективе необходимо также выяснить влияние ЦМВ-профилактики или упреждающей терапии на результаты лечения пациентов ОИТ, особенно нуждающихся в длительной ИВЛ (>96 часов). Несмотря на увеличивающееся число исследований, посвященных реактивации ЦМВИ ее и клиническому значению у пациентов в критическом состоянии, научный поиск, направленный на решение этой проблемы, не теряет своей актуальности.

Литература

1. Britt, W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease / W. Britt // *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 325. – P. 417–470.
2. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994 / S. A. Staras [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006 Nov. – Vol. 43, N 9. – P. 1143–1151.
3. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor / W. D. Döcke [et al.] // *Lancet.* – 1994 Jan. – Vol. 343, N 8892. – P. 268–269.
4. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients / A. S. Kutza [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998 May. – Vol. 26, N 5. – P. 1076–1082.
5. Infectious Diseases / edit. J. Cohen, W. G. Powderly, S. M. Opal. – Amsterdam : Elsevier, 2017.
6. Louten, J. Essential Human Virology / J. Louten. – London : Elsevier ; New York : Academic Press, 2016. – 326 p.
7. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review / A. Al-Omari [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2016 Dec. – Vol. 6, N 1. – P. 110.
8. The human cytomegalovirus / S. Landolfo [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2003 Jun. – Vol. 98, N 3. – P. 269–297.
9. Вартаниян, Р. В. Проблемы цитомегаловирусной инфекции / Р. В. Вартаниян // *Природа.* – 2003. – № 4. – С. 54–59.
10. Инфекционные болезни : руководство / под ред. В. М. Семенова. – М. : Мед. лит., 2014. – 484 с.
11. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека : рук. для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 667 с.
12. Human cytomegalovirus reactivation from latency: validation of a «switch» model in vitro / M. C. Arcangeletti [et al.] // *Viol. J.* – 2016 Oct. – Vol. 13, N 1. – P. 179.
13. The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? / M. R. Wills [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2015 Mar. – Vol. 12, N 2. – P. 128–138.
14. Инфекционные болезни у детей : пер. с англ. / под ред. Д. Марри. – М. : Практика, 2006. – 927 с.
15. Смирнова, А. И. Цитомегаловирус – возбудитель оппортунистических инфекций / А. И. Смирнова, Е. В. Россикина // *Вят. мед. вестн.* – 2011. – № 1. – С. 36–44.
16. Павличенко, М. Серологический статус в отношении цитомегаловирусной инфекции беременных женщин Витебской области / М. Павличенко, И. Комиссарова, О. Солодовникова // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 69-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, 19-20 апр. 2017 г. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 500–502.*
17. Марданлы, С. Г. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика / С. Г. Марданлы, Г. И. Кирпичникова, В. А. Невсеров. – Электргорск : ЭКО-лаб, 2011. – 32 с.
18. Osawa, R. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review / R. Osawa, N. Singh // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 3, N 3. – P. R68.
19. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients / A. P. Limaye [et al.] // *JAMA.* – 2008 Jul. – Vol. 300, N 4. – P. 413–422.
20. Vanarsdall, A. L. Human cytomegalovirus entry into cells / A. L. Vanarsdall, D. C. Johnson // *Curr. Opin. Virol.* – 2012 Feb. – Vol. 2, N 1. – P. 37–42.
21. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекционных осложнений у пациентов с трансплантированной почкой / А. В. Ватазин [и др.]. – М., 2014. – 9 с.
22. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients / L. Papazian [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016 Jan. – Vol. 42, N 1. – P. 28–37.
23. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients / M. A. Clari [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2013 Oct. – Vol. 85, N 10. – P. 1802–1810.
24. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients / L. Chiche [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012 Dec. – Vol. 40, N 12. – P. 3162–3169.
25. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock / F. Venet [et al.] // *Shock.* – 2010 Oct. – Vol. 34, N 4. – P. 358–363.
26. Cytomegalovirus reactivation in a general, non-immunosuppressed ICU population: incidence, risk factors,

- associations with organ dysfunction and inflammatory biomarkers / F. G. Frantzeskaki [et al.] // J. Crit. Care. – 2015 Apr. – Vol. 30, N 2. – P. 276–281.
27. Hummel, M. A model for reactivation of CMV from latency / M. Hummel, M. M. Abecassis // J. Clin. Virol. – 2002 Aug. – Vol. 25, suppl. 2. – P. S123–S136.
 28. Reactivation of porcine cytomegalovirus through allogeneic stimulation / M. I. Guedes [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004 Apr. – Vol. 42, N 4. – P. 1756–1758.
 29. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Lachance // Open Forum Infect. Dis. – 2017 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. ofx029.
 30. Cook, C. H. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges / C. H. Cook, J. Trgovcich // Antiviral Res. – 2011 Jun. – Vol. 90, N 3. – P. 151–159.
 31. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock / L. von Muller [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2006 Oct. – Vol. 12, N 10. – P. 1517–1522.
 32. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients / A. Heininger [et al.] // Crit. Care Med. – 2001 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 541–547.
 33. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences / S. Jaber [et al.] // Chest. – 2005 Jan. – Vol. 127, N 1. – P. 233–241.
 34. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review / P. I. Rafailidis [et al.] // Virol. J. – 2008 Mar. – Vol. 5. – P. 47.
 35. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients / L. Papazian [et al.] // Crit. Care Med. – 2007 Mar. – Vol. 35, N 3. – P. 755–762.
 36. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome / D. S. Ong [et al.] // Intensive Care Med. – 2016 Mar. – Vol. 42, N 3. – P. 333–341.
 37. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia / Y. Coisel [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 12. – P. e51340.
 38. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis / A. Heininger [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. R77.
 39. Comparative efficacy of laboratory methods for cytomegalovirus detection in autopsy material / A. A. Medzhidova [et al.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – № 2. – С. 63–69.
 40. Quantitation of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid and serum specimens from AIDS patients using a novel highly sensitive nested competitive PCR and the cobas amplicor CMV monitor / D. Tarrago [et al.] // J. Med. Virol. – 2004 Feb. – Vol. 72, N 2. – P. 249–256.

Поступила 10.05.2018 г.

Принята в печать 31.05.2018 г.

References

1. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2008;325:417-70.
2. Staras SA, Dollard SC Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. Clin Infect Dis. 2006 Nov;43(9):1143-51. doi: 10.1086/508173
3. Döcke WD, Prösch S, Fietze E, Kimel V, Zuckermann H, Klug C, et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. Lancet. 1994 Jan;343(8892):268-9.
4. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. Clin Infect Dis. 1998 May;26(5):1076-82.
5. Cohen J, Powderly WG, Opal SM, edit. Infectious Diseases. Amsterdam: Elsevier; 2017.
6. Louten J. Essential Human Virology. London: Elsevier; New York: Academic Press; 2016. 326 p.
7. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. Ann Intensive Care. 2016 Dec;6(1):110. doi: 10.1186/s13613-016-0207-8
8. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. Pharmacol Ther. 2003 Jun;98(3):269-97.
9. Vartanyan RV. The problem of cytomegalovirus infection. Priroda. 2003;(4):54-9. (In Russ.)
10. Semenov VM, red. Infectious disease: rukovodstvo. Moscow, RF: Med lit; 2014. 484 p. (In Russ.)
11. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Human herpes virus infections: ruk dlia vrachei. 2-e izd pererab i dop. Sankt-Peterburg, RF: SpetsLit; 2013. 667 p. (In Russ.)
12. Arcangeletti MC, Vasile Simone R, Rodighiero I, De Conto F, Medici MC, Maccari C, et al. Human cytomegalovirus reactivation from latency: validation of a «switch» model in vitro. Virol J. 2016 Oct;13(1):179. doi: 10.1186/s12985-016-0634-z
13. Wills MR, Poole E, Lau B, Krishna B, Sinclair JH. The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies? Cell Mol Immunol. 2015 Mar;12(2):128-38. doi: 10.1038/cmi.2014.75
14. Marri D, red. Infectious diseases in children: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 2006. 927 p. (In Russ.)
15. Smirnova AI, Rossikhina EV. Cytomegalovirus-the causative agent of opportunistic infections. Viat Med Vestn. 2011;(1):36-44. (In Russ.)
16. Pavlichenko M, Komissarova I, Solodovnikova O. Serological status in relation to cytomegalovirus infection of pregnant women of Vitebsk region. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 69-i itogovoi nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, 19-20 apr 2017 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. P. 500-2. (In Russ.)
17. Mardanly SG, Kirpichnikova GI, Neverov VA. Cytomegalovirus infection. Etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics, treatment, prevention. Elektrogorsk, RF: EKOlub; 2011. 32 p. (In Russ.)
18. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. Crit Care. 2009;13(3):R68. doi: 10.1186/cc7875
19. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. JAMA. 2008 Jul;300(4):413-22. doi: 10.1001/jama.300.4.413

20. Vanarsdall AL, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into cells. *Curr Opin Virol.* 2012 Feb;2(1):37-42. doi: 10.1016/j.coviro.2012.01.001
21. Vatazin AV, Got'ye SV, Moysyuk YaG, Prokopenko EI, Syutkin VE, Tomilina NA. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of infectious complications in patients with kidney transplanted. Moscow, RF; 2014. 9 p. (In Russ.)
22. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016 Jan;42(1):28-37. doi: 10.1007/s00134-015-4066-9
23. Clari MA, Aguilar G, Benet I, Belda J, Giménez E, Bravo D, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients. *J Med Virol.* 2013 Oct;85(10):1802-10. doi: 10.1002/jmv.23621
24. Chiche L, Forel JM, Thomas G, Farnarier C, Cognet C, Guervilly C, et al. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40(12):3162-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318260c90e
25. Venet F, Davin F, Guignant C, Larue A, Cazalis MA, Darbon R, et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock.* 2010 Oct;34(4):358-63. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181dc0977
26. Frantzeskaki FG, Karampi ES, Kottaridi C, Alepaki M, Routsis C, Tzanela M, et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, non-immunosuppressed ICU population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction and inflammatory biomarkers. *J Crit Care.* 2015 Apr;30(2):276-81. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.10.002
27. Hummel M, Abecassis MM. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol.* 2002 Aug;25 Suppl 2:S123-36.
28. Guedes MI, Risdahl JM, Wiseman B, Molitor TW. Reactivation of porcine cytomegalovirus through allogeneic stimulation. *J Clin Microbiol.* 2004 Apr;42(4):1756-8.
29. Lachance P, Chen J, Featherstone R, Sligl WI. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Feb;4(2):ofx029. doi: 10.1093/ofid/ofx029
30. Cook CH, Trgovcich J. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges. *Antiviral Res.* 2011 Jun;90(3):151-9. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.03.179
31. von Müller L, Klemm A, Weiss M, Schneider M, Suger-Wiedeck H, Durmus N, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis.* 2006 Oct;12(10):1517-22. doi: 10.3201/eid1210.060411
32. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001 Mar;29(3):541-7.
33. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest.* 2005 Jan;127(1):233-41. doi: 10.1378/chest.127.1.233
34. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008 Mar;5:47. doi: 10.1186/1743-422X-5-47
35. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007 Mar;35(3):755-62. doi: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
36. Ong DS, Spitoni C, Klein Klouwenberg PM, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Schultz MJ. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):333-41. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z
37. Coisel Y, Bousbia S, Forel JM, Hraiech S, Lascola B, Roch A, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(12):e51340. doi: 10.1371/journal.pone.0051340
38. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15(2):R77. doi: 10.1186/cc10069
39. Medzhidova AA, Nisevich LL, Fedorova NE, Il'ina EN, Talalaev AG, Adueva SM, et al. Comparative efficacy of laboratory methods for cytomegalovirus detection in autopsy material. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii.* 2002;(2):63-9.
40. Tarragó D, Mateos ML, Avellón A, Pérez-Vázquez MD, Tenorio A. Quantitation of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid and serum specimens from AIDS patients using a novel highly sensitive nested competitive PCR and the cobas amplicor CMV monitor. *J Med Virol.* 2004 Feb;72(2):249-56. doi: 10.1002/jmv.10538

Submitted 10.05.2018

Accepted 31.05.2018

Сведения об авторах:

Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Горбачёв В.В. – магистрант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Зенькова С.К. – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Шпигун Н.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dmitrachenko T.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Harbachou V.U. – MSc (Medicine) student of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ziankova S.K. – Candidate of Medical Sciences, associative professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Shpigun N.V. – lecturer of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК.
E-mail: tid74@rambler.ru – Дмитраченко Татьяна Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining.
E-mail: tid74@rambler.ru – Tatyana I. Dmitrachenko.